FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1968

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre Jean René Noël TIOLLAIS

Né le 8 Décembre 1934 à RENNES (35)

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'HAPTOGLOBINE ET DU SEROMUCOÏDE AU COURS DE DIVERSES FORMES DE LEUCEMIES

Président : Monsieur M. F. JAYLE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI^e^

1968

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1968 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Pierre Jean René Noël TIOLLAIS

Né le 8 décembre 1934 à Rennes (35)

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'HAPTOGLOBINE ET DU SEROMUCOÏDE AU COURS DE DIVERSES FORMES DE LEUCEMIES

-:-

Président : Monsieur M.F. JAYLE (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS - 6e
1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), BENARD (H), BERNARD (E), BINET (L), BULLIARD (H), CATHALA (J), CHABROL (E), CHAILLEY-BERT (P), CHEYMOL (J), DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD (H), GAUDART d'ALLAINES (F.de), GENNES (L.de), GIROUD (A), HAZARD (R), HEUYER (G), LAROCHE (G), LAVIER (G), LELONG (M), LEVY (Mlle J), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MARCHAL (G), MATHIEU (P), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RENARD (G), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L), VERNE (J).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er assesseur ..... Daniel BARGETON
2e assesseur ..... Jean GOSSET

I - PROFESSEURS

I°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	DELMAS (A) HUARD (P)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J)
Anesthésiologie	VOURC'H (G)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F) POLONOVSKI (J) DESGREZ (P)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Biophysique médicale	BUGNARD (L) DOGNON (A) DJOURNO (A)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	GOURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H) COUJARD (R)

	MM.
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J)
Médecine du travail	DESOILLE (H)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G) KUSS (R) VERNE (J.M)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.C)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl) BRICAIRE(H) PEQUIGNOT(H)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P)
Pharmacologie	BOISSIER (JR) LECHAT (P)
Physiologie	BARGETON (D) PARROT (J)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie	CABROL (Ch)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch)
Bactériologie	BARBIER (P)
Biochimie médicale	DREYFUS(J.Cl)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Parasitologie	LARIVIERE (M)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J)
Physiologie	DEJOURS (P) SCHERRER (J)

	MM.
Physique médicale	KELLERSHOHN (L) GOUGEROT (L) ROUCAYROL (J.Cl) TUBIANA (M)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique	DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P)
- - (Boucicaut)	LENEGRE (J)
Cliniques chirurgicales Beaujon	LORTAT-JACOB (JL)
-	BAUMANN (J)
Cochin	LEGER (L)
Hôtel-Dieu	PATEL (J)
St-Antoine	GOSSET (J)
Salpêtrière	SICARD (A)
Tenon	OLIVIER (Cl)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Foch)	PADOVANI (P)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Beaujon)	CAUCHOIX (J)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R)

MM.

Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE(P)
Cliniques médicales (Bicêtre	DEPARIS (M)
Cliniques médicales (Broussais	MILLIEZ (P)
Cliniques médicales (Cochin	N...
Cliniques médicales (Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Pitié	DREYFUS (G)
Cliniques médicales (Saint-Antoine	CONTE (M)
Cliniques médicales (Saint-Antoine	KOURILSKY(R)
Cliniques médicales (Saint-Antoine	BOUDIN (G)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON(L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER(J)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN(R)
Cliniques obstétricales (Baudelocque	LACOMME (M)
Cliniques obstétricales (Saint-Antoine	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G)
- - (Cochin)	BREGEAT (P)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI(P)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S)

MM.

Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BROUET (G)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX(L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique de rhumatologie(Lariboisière)	SEZE (S.de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique (F.Widal)	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.Poincaré)	JUDET (R)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER(P)
- - (Necker)	COUVELAIRE(R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R)
Séméiologie médicale (A.Chantin)	DOMART (A)
- - (Lariboisière)	BOUVRAIN(Y)
- - (Pitié)	RAMBERT (P)
- - (Rothschild)	WOLFROMM(R)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX(F)

b) Professeurs à titre personnel

Hématologie	ANDRE (R) BOUSSER (J)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A)
Maladies infectieuses	BASTIN (R)
Médecine	AZERAD (E) BOUR (H) CAROLI (J) DREYFUS (B) GROSSIORD(A) LAMBLING(A) LAUNAY (Cl) PAYET (M) PERRAULT(M) SIGUIER (F) WORMS (R)
Néphrologie	RICHET (G)

	MM.
Neuro-chirurgie	Le BEAU (J)
Neurologie	LHERMITTE (F)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R)
Pédiatrie	POLONOVSKI(Cl) ROYER (P)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B) MEYER (A)
Rhumatologie	DELBARRE (F)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch)
Bactériologie	CHRISTOL (D)
Biochimie médicale	CARTIER (P) GONNARD (P) NORDMANN (J)
Biologie médicale	HARTMANN (L)
Chirurgie	CERBONNET (G)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER(G)
Maladies infectieuses	DUPONT (V)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G)
Pédiatrie	ROSSIER (A)
Physique médicale	COURSAGET(J) GREMY (F)
Physiologie	GIRARD (Fr)
Stomatologie	CHAPUT(Mme A)

III - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY(P) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

IV - PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	MORICARD (R)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D)

Secrétaire général de la Faculté M.LENA (J)
Conseiller administratif ..... Mlle CHAINTREUIL (G)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine } M.le Docteur HAHN(A)

Conservateurs ..... (Mlles DUMAITRE (P), LAURENT (H), Le NOIR (G)

Bibliothécaires ..... (Mmes CONTET (J), FORGET (F), Mlles DUROZOY (M.F.), ROBERGE (D), Dr. SCHILLER (J)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

-:-

A mes PARENTS

En témoignage de ma profonde
affection

A toute ma FAMILLE

A Monsieur le Professeur M.F. JAYLE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Officier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous accepter dans son laboratoire, nous a guidé dans notre travail de recherche, et nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse

Nous le prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre respectueuse gratitude

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Professeur à la Faculté de Médecine
de Paris

Médecin de l'Hôpital St-Louis

Officier de la Légion d'Honneur

Dont nous avons été l'Interne et
qui a beaucoup contribué à
l'orientation de notre travail
de recherche

Nous le prions de bien vouloir
trouver ici le témoignage de
notre respectueux attachement

A Monsieur le Professeur Agrégé Michel BOIRON

Professeur agrégé à la Faculté de
Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Qui a eu la gentillesse de nous
accepter dans son laboratoire
et nous a toujours apporté de
précieux conseils

Qu'il veuille trouver ici tous
mes remerciements

A Mademoiselle MARNAY

Assistante à la Faculté de Médecine
de Paris

Qui a bien voulu nous apporter
son aide efficace dans la réa-
lisation de ce travail

Nous la remercions vivement

Nous remercions

Mademoiselle Jossette POINTIS

et Mademoiselle Yvette RONDEAU

de leur excellente collaboration
technique

A mes Maîtres d'Externat

Monsieur le Professeur RENARD

Monsieur le Professeur de GAUDARD d'ALLAINES

Monsieur le Professeur COSTE

Monsieur le Professeur DELBARRE

Monsieur le Professeur LEREBOULLET

Monsieur le Professeur ALAJOUANINE

Monsieur le Professeur GILBERT-DREYFUS

Monsieur le Professeur SIGUIER

Monsieur le Professeur LAPLANE

A mes Maîtres d'Internat

Monsieur le Professeur KOURILSKY

Monsieur le Professeur ANDRE

Monsieur le Professeur MATHÉ

Monsieur le Professeur LHERMITTE

Monsieur le Professeur DECOURT

Monsieur le Docteur BOLGERT

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'HAPTOGLOBINE ET DU SEROMUCOÏDE
AU COURS DE DIVERSES FORMES DE LEUCEMIES

-:-

- I -

INTRODUCTION

-:-

En 1938, M. POLONOVSKI et M.F. JAYLE (1) découvrirent dans le plasma sanguin un groupe de protéines ayant la faculté de se combiner aved l'hémoglobine en augmentant l'activité peroxydasique de cette dernière. Ils leur donnèrent le nom d'haptoglobine (du grec haptein, fixer et de globine, fraction protéique de l'hémoglobine).

En 1940, M.F. JAYLE (2) prouvait le caractère stoechiométrique de la réaction hémoglobine-haptoglobine et en déduisait une méthode de dosage.

Depuis, de nombreux travaux ont été consacrés à l'haptoglobine, en particulier à sa préparation, sa purification, ses méthodes de dosage, sa structure, sa synthèse, sa dégradation et ses propriétés physiologiques et physiopathologiques.

L'importance des variations physiopathologiques dans des affections très multiples intéressant le tissu conjonctif a amené M.F. JAYLE (3) à proposer une conception selon laquelle le syndrome d'agression est le dénominateur commun d'un grand nombre d'affections pathologiques dont l'origine peut être multiple : traumatismes, états inflammatoires, parasitoses, infections bactériennes ou virales,

coronarites, etc.. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer l'élévation du taux d'haptoglobine au cours de ce syndrome d'agression. Il n'a pas été possible de prouver l'incorporation préférentielle de l'haptoglobine dans le tissu conjonctif néoformé, ceci, en utilisant comparativement de l'haptoglobine et de l'albumine marquées par le ^{14}C et injectées dans un granulome expérimental.

Récemment, M.F. JAYLE a avancé l'hypothèse que l'haptoglobine et le séromucoïde sont utilisés préférentiellement par le tissu hématopoïétique au cours de la leucopoïèse. Cette hypothèse repose sur des considérations biologiques et surtout physiopathologiques. On connaît par exemple l'importance des protéines embryonnaires telles que la foetuine dans le maintien d'une culture cellulaire in vitro. Cette foetuine est une sialoglycoprotéine dont le pHi est de 4,1, identique à celui de l'haptoglobine. D'autres protéines embryonnaires ont un effet identique. Les faits les plus convaincants sont tirés de la physiopathologie. Dans toutes les affections qui atteignent la moelle et le système ganglionnaire (maladie de Hodgkin, lympho-sarcome, réticulo-sarcome, leucémie aiguë, etc..), il existe une élévation franche de l'haptoglobine et du séromucoïde. Il en est de même dans les états inflammatoires aigus cliniques ou expérimentaux. Cette conception est encore étayée par la présence de sialoglycoprotéines dans les éléments figurés de la moelle et du tissu conjonctif (MAGALINI, BAZIN, DELAUNAY). Comme l'on sait que les histiocytes, les monocytes, les fibroblastes sont des précurseurs des macrophages, cela expliquerait l'importance des sialoglycoprotéines dans la formation du granulome inflammatoire. Par ailleurs, au cours de la croissance foetale, les protéines plasmatiques sont

principalement constituées de sialoglycoprotéines dont la foetuine en est l'exemple le plus connu.

Cette hypothèse de travail donne lieu actuellement à des recherches expérimentales dans le laboratoire du Professeur JAYLE. Il nous a permis d'en faire état dans l'introduction de ce travail, ne serait-ce que pour montrer que les recherches sur l'haptoglobine et l'orosomucoïde sont loin d'avoir atteint leur point culminant.

Dans ce travail, nous avons étudié les variations des taux d'haptoglobine et de séromucoïde dans les leucémies aiguës ou chroniques dans le but d'en dégager un élément pronostique, l'importance d'augmentation des taux d'haptoglobine et de séromucoïde pouvant être le reflet de l'évolutivité de la maladie. Cette conception permettrait de juger de l'existence ou non d'une "rémission biologique", le critère biologique pouvant être plus sensible que les critères cytologiques. Ceci permettrait également de juger l'influence d'une thérapeutique spécifique, de mieux la choisir et de l'adapter à chaque cas particulier.

-:-

- II -

L'HAPTOGLOBINE ET LE SEROMUCOIDE : ETUDES BIOCHIMIQUE, GENETIQUE ET PHYSIOLOGIQUE

-:-

A) L'HAPTOGLOBINE

Sans entrer dans le détail de multiples recherches qui ont permis de préciser les propriétés de l'haptoglobine, on peut résumer les résultats de la façon suivante :

- L'haptoglobine est une sialoglycoprotéine qui a la propriété de se combiner à l'hémoglobine.

- Le complexe Hb-Hp possède des propriétés peroxydasiques très spécifiques qui permettent de le détecter et de le mesurer spécifiquement.

- Chez la plupart des animaux et chez 10 p.cent des sujets humains, l'haptoglobine a un poids moléculaire voisin de 90.000 et elle s'unit molécule à molécule à l'hémoglobine.

- Les recherches de JAYLE, de GILLARD ont mis en évidence l'existence de deux types d'haptoglobine I et II. Par la suite, les recherches de SMITHIES ont établi que la biogenèse de l'haptoglobine était sous la dépendance de deux gènes allelomorphes, Hp I et Hp II qui conditionnent l'existence de trois phénotypes principaux (deux homozygotes et un hétérozygote). Le phénomène est en fait plus

complexe, nous y reviendrons ; le dénombrement des haptoglobines dans l'espèce humaine dépasse 15 phénotypes.

1°- Mise en évidence

Elle peut se faire de différentes façons :

- soit par électrophorèse sur papier

En ajoutant à un sérum une quantité d'hémoglobine supérieure à la capacité de fixation de l'haptoglobine, on obtient en électrophorèse à pH 8,6 deux taches révélables par la benzidine, l'une en regard des α_2-globulines: elle correspond à la combinaison hémoglobine-haptoglobine, l'autre en regard des β-globulines : elle correspond à l'hémoglobine libre. Lorsqu'on abaisse le pH au voisinage de 7, la séparation est encore meilleure, l'hémoglobine libre restant sur la ligne de départ (4,5,6).

- soit par électrophorèse en gel d'amidon ou gel d'acrylamide

Elle permet, contrairement à la technique précédente, de différencier plusieurs types d'haptoglobine. La méthode de SMITHIES (7), en utilisant le gel d'amidon, ajoute au pouvoir de résolution du champ électrophorétique un nouveau facteur : la vitesse de passage à travers les pores du gel. Grâce à cette technique, on a isolé trois groupes de sérums: les groupes 1-1, 2-1 et 2-2, qui diffèrent les uns des autres par la nature de leur haptoglobine.

Dans le groupe 1-1, la bande de Hp est unique au niveau des "Fast α_2". Par contre, dans

les types 2-1 et 2-2, on observe trois à quatre bandes entre les "Fast α_2" et les Slow α_2" (fig.1). Toutes ces bandes gardent la propriété de se combiner à l'hémoglobine en exaltant son activité peroxydasique.
G. BOUSSIER et M.F. JAYLE ont montré plus tard que Hp 1-1 avait un poids moléculaire de 90.000 alors que Hp 2-1 et Hp 2-2 ont un poids moléculaire beaucoup plus élevé. (MORETTI et L. CLOAREC).

- soit par immuno-électrophorèse

Dans la zone de α_2-globulines, on distingue 6 lignes de précipitation. La plus éloignée correspond à l'haptoglobine.

Le sérum du groupe 1-1 donne une seule ligne de précipitation. Le sérum du groupe 2-2 donne un arc un peu différent à l'extrémité anodique. Le groupe 2-1 donne un aspect comparable au précédent avec, en plus, une faible ligne de précipitation, correspondant à Hp de type 1 (9) (fig.2).

Toutes ces haptoglobines possèdent la même spécificité antigénique (10). Nous y reviendrons.

2°- La combinaison Hb-Hp et ses propriétés peroxydasiques

La combinaison Hb-Hp se forme immédiatement entre pH 3,5 et pH 11 (11). Toutes les haptoglobines humaines ou animales se combinent avec les hémoglobines d'espèces différentes.

CO, HCN, H_2S et les agents méthémoglobinisants n'influencent pas l'union des deux pro-

téines. La combinaison est très solide : on arrive néanmoins à la dissocier avec l'héparine ou le glycocolle.

Le groupement héminique ne paraît pas intervenir puisque l'haptoglobine a une affinité aussi grande pour la globine purifiée. On pense que la fraction polyosidique qui confère l'acidité à l'haptoglobine intervient dans le mode d'union des deux molécules. Van ROYEN pense que la réaction se fait entre les groupements carboxyliques de l'haptoglobine et les groupements aminés de l'hémoglobine car le blocage de ces fonctions empêche la formation du complexe. Les fonctions SH de l'hémoglobine n'interviennent pas.

Propriétés peroxydasiques de la combinaison Hb-Hp

Les hémoglobines des différentes espèces ont des propriétés peroxydasiques, elles augmentent la vitesse d'oxydation des substrats hydrogénés par le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 et l'hydroperoxyde d'éthyle C_2H_5OOH. En fait l'hémoglobine reste une peroxydase faible. Par contre, lorsqu'on ajoute de l'haptoglobine à l'hémoglobine, la combinaison obtenue Hb-Hp possède des propriétés catalytiques, peroxydasiques vraies (12).

Le pH intervient sur l'activité peroxydasique de l'hémoglobine et du complexe Hb-Hp. Le pH optimum pour l'hémoglobine est de 5,6 alors que celui du complexe Hb-Hp est de 4,2. A leurs pH optima respectifs, la combinaison Hb-Hp reste deux fois plus active que l'hémoglobine.

Si l'on utilise l'oxydation de l'iodure de

potassium par $C_2H_5O_2H$, la vitesse d'oxydation de l'iodure est, dans certaines limites, proportionnelle à la concentration de la combinaison Hb-Hp (Fig.4). Cette propriété est à la base de méthodes de dosage fondées sur le principe de la saturation de l'hémoglobine ou sur l'activation, de M.F. JAYLE (13).

CONNELL et SMITHIES (14) ont confirmé ces résultats en utilisant le gaïacol comme donneur d'électrons et l'eau oxygénée comme substrat. Ils opèrent à pH = 4, pH optimum pour la combinaison Hp-Hb.

Mécanisme de l'activation par l'haptoglobine

L'hémoglobine ne possède qu'une activité pseudo-peroxydasique alors que, unie avec l'haptoglobine, elle se comporte comme une véritable peroxydase. Deux hypothèses ont été avancées pour expliquer cette modification.

Dès 1940, M.F. JAYLE avait émis l'hypothèse d'une combinaison directe Hb-Hp, soulignant que l'haptoglobine, en se combinant à l'hémoglobine, assure la "soumission de l'enzyme à la loi de Michaëlis" (15).

ROBERT (16) a contredit cette hypothèse en considérant l'haptoglobine comme un simple protecteur de l'hémoglobine.

J. MORETTI (17) en étudiant la cinétique de l'oxydation du gaïacol par l'eau oxygénée et l'hydroperoxyde d'éthyle en présence de Hb et Hb-Hp a confirmé l'hypothèse de JAYLE : l'haptoglobine est un véritable activateur de l'hémoglobine. En effet, en l'absence de gaïacol, l'eau oxygénée inactive le complexe Hb-Hp en moins de deux minutes, ce qui indique que l'hap-

toglobine n'est pas un simple protecteur. De plus, le gaïacol se comporte comme un inhibiteur compétitif du peroxyde vis-à-vis de la combinaison Hb-Hp, contrairement à l'hémoglobine libre. L'haptoglobine se comporte donc bien, comme l'avait dit initialement JAYLE comme un activateur de l'hémoglobine.

Il est possible que ce soit la fraction glucidique de l'haptoglobine qui intervienne dans le mécanisme d'activation. En effet, de nombreux travaux ont montré que des polysaccharides, comme l'amidon, la cellulose, les acides nucléiques augmentaient l'activité peroxydasique du fer trivalent (18, 19, 20).

3°- Propriétés physico-chimiques et constitution des haptoglobines

La nature protéique de l'haptoglobine a été mise en évidence en 1940 par POLONOVSKI et JAYLE (21).

L'existence de deux types d'haptoglobine Hp I et Hp II a été prouvée plus tard, en 1946, par JAYLE et GILLARD (22).

Hp I (Hp 1-1) a été obtenu à l'état pur en 1954 par JAYLE (23,24,25). Enfin, Hp II (mélange de Hp 2-1 et Hp 2-2) vers 1958-1960 (26,27,28). Quant à la combinaison Hb-Hp, elle a été isolée du sérum humain à l'état pur en 1955 par JAYLE (29).

Caractères électrophorétiques de l'haptoglobine

Nous avons déjà envisagé l'étude immuno-électrophorétique de l'haptoglobine. En électrophorèse en veine liquide, Hp 1-1 et Hp 2-2

sont homogènes quel que soit le pH (de pH 3,0 à pH 9). Les mobilités en fonction du pH des deux types d'haptoglobine sont très voisines. A pH 8,6, les haptoglobines migrent dans le groupe des α_2-globulines. Leurs points isoélectriques sont presque identiques. De 4,2 à 4,25 pour Hp 1-1, entre 4,1 et 4,2 pour Hp 2-2.

On peut donc conclure que Hp I est une protéine homogène quels que soient les critères de pureté ; électrophorétique et immunologique. L'haptoglobine Hp II au contraire apparaît hétérogène en électrophorèse en gel d'amidon alors qu'elle paraissait homogène en électrophorèse sur papier ou même en immuno-électrophorèse.

Ultracentrifugation

Hp I (Hp 1-1) ne présente qu'un seul pic à l'ultracentrifugation, ce qui confirme l'homogénéité ; Hp II au contraire est hétérogène.

Poids moléculaire

Le poids moléculaire de Hp 1-1 est d'environ 90.000. Les résultats sont concordants, que l'on utilise l'ultracentrifugation ou la diffusion moléculaire de la lumière.

D'autre part, en comparant le poids moléculaire de l'haptoglobine d'une part, celui de l'hémoglobine et celui de la combinaison haptoglobine-hémoglobine d'autre part, on en conclut que la combinaison Hb-Hp est équimoléculaire.

Pour les Hp II, le poids moléculaire est

plus difficile à déterminer, étant donné l'hétérogénéité. L'ultracentrifugation ne peut pas être utilisée pour cette raison. Par la méthode de la diffusion moléculaire de la lumière, on trouve une valeur moyenne pour Hp II d'environ 220.000 et pour le complexe Hp-Hb environ 310.000.

De toute façon, quel que soit le type de l'haptoglobine étudié, il est bien établi par des méthodes différentes, en particulier l'identité des spectres d'absorption dans l'U.V. et le visible qu'un mg d'hémoglobine se combine toujours à la même quantité d'haptoglobine. Il a même été mis en évidence une combinaison associant une demi-molécule d'hémoglobine avec une demi-molécule d'haptoglobine (27,30). Ceci laisse supposer que Hp 1-1 est formée de deux subunités et que les composants de Hp II sont des polymères de cette subunité.

Solubilité

Lorsqu'on étudie la solubilité de Hp I et de Hp II dans des solutions de concentration croissante de sulfate d'ammonium à pH 7,5, on constate en coordonnées semi-logarithmiques que la courbe de solubilité de Hp 1-1 est linéaire de même pour le complexe Hb-Hp. Par contre pour Hp II, la courbe est une ligne brisée ce qui prouve d'ailleurs son hétérogénéité.

Constitution chimique

L'haptoglobine est une glycoprotéine dont la composition est résumée sur la figure 2. La fraction glucidique représente environ 20 p. cent.

L'étude des glucides par hydrolyse ménagée a montré que l'acide sialique est libéré le premier (en deux heures après hydrolyse chlorhydrique $\frac{N}{100}$). Le fucose et le galactose sont libérés ensuite (en quatre heures par HCl N); le mannose et la glucosamine le sont plus difficilement. En ce qui concerne la fraction protéique, le quart est constitué par l'acide aspartique et l'acide glutamique.

Les groupes d'haptoglobine - Structure

La mise en évidence de groupes d'haptoglobine, transmis génétiquement, a été rendu possible par l'utilisation de l'électrophorèse en gel d'amidon par O. SMITHIES (31). Il a été ainsi possible d'isoler trois types d'haptoglobine : Hp 1-1, Hp 2-1, Hp 2-2. La technique que nous utilisons est l'électrophorèse horizontale en système discontinu de tampon. On additionne de l'hémoglobine au sérum pour saturer l'haptoglobine. On obtient ainsi un complexe stable dans lequel on révèle les propriétés peroxydasiques de l'hémoglobine par la benzidine.

Le type Hp 1-1 est caractérisé par une seule bande rapide. Le type Hp 2-2 est caractérisé par de multiples bandes de faible mobilité, l'importance des bandes allant en diminuant vers l'origine de l'électrophorèse. La bande qui correspond au type Hp 1-1 est absente. Le type Hp 2-1 est caractérisé par une série de bandes de mobilité plus grande que le type 2-2. La bande correspondant au

type 1-1 est présente mais moins intense.

Le mode de transmission des types d'haptoglobine a pu être largement étudié. Il existe deux gènes allélomorphes Hp^1 et Hp^2, ce qui entraîne trois phénotypes Hp^1/Hp^1, Hp^2/Hp^2 et Hp^2/Hp^1, qui s'expriment par les trois phénotypes 1-1, 2-2 et 2-1.

En fait, après clivage des liaisons disulfures par le thioglycollate 0,01 M en présence d'urée 8 M, on obtient de nouvelles images électrophorétiques beaucoup plus simples (32). Hp 1-1 donne un produit de clivage unique, Hp 2-2 donne un produit de clivage analogue avec un composant supplémentaire plus mobile. Le type 2-1 donne le même résultat qu'un mélange des types 1-1 et 2-2. On a ainsi conclu que tout gène différent du gène Hp^1 amène l'addition d'éléments différents à une molécule commune. La structure des différents types d'haptoglobine est encore inconnue. Néanmoins, on sait que l'haptoglobine est formée de chaînes polypeptidiques α et β (59,60). Hp 1-1 de poids moléculaire de 90.000 environ serait constituée de deux chaînes α_1 et deux chaînes β. La chaîne α_1 aurait un poids moléculaire d'environ 8.900 et la chaîne β, un poids moléculaire d'environ 70.000. Cette chaîne α_1 existerait d'ailleurs sous deux formes F et S. Les chaînes α et β seraient reliées par un pont disulfure, de même que les chaînes β entre elles. La structure de l'haptoglobine Hp 2-2 est moins bien connue; elle serait formée de chaînes α_2, différentes des chaînes α_1 de Hp 1-1, de poids moléculaire de 17.300 environ et de chaînes β

identiques aux chaînes β de Hp 1-1. Le nombre de chaînes α et β est inconnu. Cette structure conduit en fait à 6 phénotypes :

Hp^{1F}-Hp^{1F}, Hp^{1S}-Hp^{1S}, Hp^{1F}-Hp^{1S}, Hp^{2}-Hp^{1S}, Hp^{2}-Hp^{1F}, Hp^{2}-Hp^{2}.

Métabolisme de l'haptoglobine

Il est actuellement bien établi que l'haptoglobine est synthétisée dans les hépatocytes (33,34) tant pour la fraction protidique que la fraction glucidique. Le déclenchement de sa synthèse pourrait être déterminé par un facteur très labile, élaboré au siège de l'agression. Ce facteur n'a pas encore été isolé. Après une agression, le taux d'haptoglobine augmente progressivement après un temps de latence de 14 heures à 16 heures, pour atteindre un maximum vers la 48e heure. Si l'agression est transitoire, la diminution est aussi rapide que l'augmentation. Ceci est en accord avec la durée de vie de l'haptoglobine qui est courte (environ 2,5 jours) et son "turn over" qui est rapide.

Le rôle physiologique de l'haptoglobine est encore inconnu, néanmoins, nous avons indiqué plus haut les hypothèses de travail qui cherchent à démontrer son rôle ainsi que celui de l'orosomucoïde qui se forme simultanément.

Certains auteurs ont supposé que l'haptoglobine joue un rôle important dans le catabolisme de l'hémoglobine. En présence d'hémoglobine, la demi-vie de l'haptoglobine passe à quatre heures (NYMAN). Il semble cependant que cette propriété de l'haptoglobine est secondaire. En effet l'orosomucoïde qui se

forme dans le foie ne s'unit pas avec l'hémoglobine. Par ailleurs, NYMAN a montré qu'en administrant de l'hémoglobine à des sujets normaux, le taux d'haptoglobine s'annule, ce qui est réalisé pathologiquement dans tous les états d'hémolyse intravasculaire. Néanmoins, cette chute d'haptoglobine ne stimule pas sa production, sa biogénèse est sous la dépendance d'autres facteurs. Il est possible que cette faculté de l'haptoglobine à lier l'hémoglobine assure une protection en particulier du rein contre les phénomènes d'hémolyse et contribue dans une certaine mesure à son catabolisme.

B) LA FRACTION SEROMUCOIDE

L'existence de protéines très riches en glucides dans le sérum a été découverte par FREUND en 1892 et cette fraction a été nommée séromucoïde par ZARETTI en 1897. Cette fraction a été isolée par sa solubilité dans le sulfate d'ammonium à 70 p.cent de saturation, l'éthanol, l'acide trichloracétique et l'acide perchlorique (WINZLER, 36) ou l'acide phytique. En 1953, WINZLER obtint un précipité par l'acide phosphotungstique à partir des protéines solubles dans l'acide perchlorique 0,6 M, ce qui permet un dosage en dosant dans le précipité soit les protéines soit les hexoses.

Composition du séromucoïde

STAUB et RIMINGTON (35) ont montré l'hétérogéinité du séromucoïde, en 1948, en électrophorèse de zone. WINZLER (36) isole deux fractions en électrophorèse à pH 4,5, une fraction MP 1 qui migre vers l'anode et deux autres, MP 2 et MP 3 qui migrent vers la cathode.

A partir de la fraction MP 1, WEIMER (37) a isolé une préparation protéique homogène : l'orosomucoïde ; c'est une protéine très acide à pHi voisin de 2, son poids moléculaire est de 44.100, elle est formée de 40 p.cent de glucides. Elle représente la plus grande partie du séromucoïde à l'état normal environ 80 p.cent.

WINZLER a remarqué que le taux glucidique du séromucoïde peut s'élever dans certaines conditions pathologiques. On ne sait d'ailleurs pas à l'heure actuelle, quelles sont les différentes glycoprotéines qui s'élèvent dans certaines conditions pathologiques. L'orosomucoïde est considéré comme la principale variable des α_1 mais elle n'est probablement pas la seule. La solubilité du séromucoïde en solution acide semble due à la fraction glucidique. Néanmoins, d'autres glycoprotéines dont le taux de glucide n'est pas négligeable (4 p.cent) sont absentes du filtrat perchlorique : telles sont l'α_2-macroglobuline de Schultze, la transferrine, la coeruloplasmine. Toutes ces glycoprotéines ont un poids moléculaire beaucoup plus élevé que les protéines de la fraction séromucoïde.

Par ailleurs, SCHULTZE (39) en soumettant des mélanges d'albumine et d'orosomucoïde en proportions variables à l'action de l'acide perchlorique 0,6 M, a montré que la solubilité de l'albumine est augmentée par la présence d'orosomucoïde alors que l'albumine pure est totalement insoluble dans l'acide perchlorique 0,6 M. On peut donc conclure qu'il y a plusieurs facteurs qui règlent la solubilité des protéines dans l'acide perchlorique, en particulier la proportion de gluci-

de, le pois moléculaire, et enfin un certain pouvoir protecteur des protéines acides sur les protéines insolubles.

-:-

- III -

MODIFICATION DES TAUX D'HAPTOGLOBINE ET DU SEROMUCOIDE AU COURS DES HEMOPATHIES MALIGNES - TRAVAUX ANTERIEURS

-:-

En 1939, JAYLE (40) signalait l'augmentation de l'haptoglobine dans les cancers. BRISSAUD (41) en a fait une étude complète. Il a montré en particulier que le taux de l'haptoglobine augmente progressivement au cours de l'évolution de la maladie. MALECOT (42) sur une étude de 360 cas de cancéreux, en particulier des cancers du sein et des cavités aéro-digestives supérieures trouve une valeur moyenne de 2 g p.1000 avec des résultats assez dispersés.

Dans les cancers digestifs et utérins, les valeurs sont du même ordre ; dans le cancer du poumon, elles sont beaucoup plus élevées.

A) MALADIE DE HODGKIN

Dans les hémopathies malignes, les études ont porté essentiellement sur la maladie de Hodgkin. On peut citer les travaux de ROTTINO (43), STARCCICH (44), ARENDS (45), FINE (46), JUSTIN-BESANCON (47), CREYSSEL (48) et JAYLE (49), dont l'étude porte sur 43 cas de lymphogranulomatose vérifiée histologiquement. Ces malades ont été classés en trois groupes:

- malades traités probablement et ne présentant aucun signe d'évolutivité de maladie de Hodgkin.

- malades dont la formule a été établie au cours d'une poussée évolutive mais à distance de la période terminale.

- malades dont les examens ont été pratiqués au cours de la phase terminale de la maladie (dans les deux années qui précèdent le décès).

Dans le premier groupe de malades dans lequel il n'y avait aucun trouble fonctionnel ni aucune localisation hodgkinienne, on trouve une valeur moyenne de 196 mg/100 ml pour l'haptoglobine et de 106 mg/100 ml pour le séromucoïde perchlorosoluble. Les valeurs obtenues se rapprochent donc des valeurs normales. Dans deux observations, ces auteurs ont trouvé des taux élevés d'haptoglobine et de séromucoïde. Dans ces deux cas particuliers, une rechute fut observée dans les mois suivants.

Dans le second groupe, chez des malades où l'évolution de la maladie est particulièrement rapide, les taux d'haptoglobine et de séromucoïde étaient très élevés et sont revenus presqu'à la normale après un traitement radiothérapique et chimiothérapique. Par contre, l'effet du traitement sur les γ-globulines et les β-lipoprotéines sont sans rapport avec l'évolution générale de la maladie.

Par ailleurs, il ressort que les dosages chimiques de l'haptoglobine et du séromucoïde fournissent des variations plus franches que l'électrophorèse. Les modifications électrophorétiques sont assez variables et l'augmentation des α_1 et α_2-glycoprotéines n'est que le reflet de l'augmentation de l'orosomucoïde et de l'haptoglobine dont le dosage direct fournit de meilleurs renseignements.

Dans le troisième groupe c'est-à-dire dans les deux dernières années de l'évolution, les modifications des protéines sériques se traduisent essentiellement par une augmentation de l'haptoglobine et du séromucoïde. On obtient ici des chiffres très élevés.

Il ressort que c'est le dosage des mucoprotéines plasmatiques qui est le plus intéressant pour suivre l'évolution, d'une valeur bien supérieure à l'électrophorèse et à la vitesse de sédimentation. Les groupes α_1 et α_2 étant hétérogènes et par conséquent, représentant un mode d'évaluation assez grossier de même la vitesse de sédimentation est principalement influencée par le fibrinogène et les macro-globulines.

Par ailleurs, il importe de pratiquer simultanément des dosages d'haptoglobine et de séromucoïde car dans certains cas il peut exister une dissociation, seule l'une des deux substances étant augmentée.

L'étude de la formule protéique au cours de la maladie de Hodgkin permet donc d'apprécier l'efficacité thérapeutique immédiate, de surveiller les malades après le traitement, et même dans certains cas de prévoir une récidive avant l'apparition des signes cliniques, exception faite de la possibilité d'une élévation discrète mais transitoire de l'haptoglobine ou du séromucoïde, due à une infection transitoire.

Il est difficile de dire si l'on peut ou non établir un pronostic vital sur l'appréciation de ces dosages ; on peut néanmoins remarquer que les élévations les plus franches précèdent de peu l'évolution fatale. Dans une certaine mesure, on peut en fonction des valeurs

de l'haptoglobine établir une classification biologique de la maladie :

1) évolution lente
2) évolution brève
3) la maladie évolue par poussées.

KRAUSS (50) a étudié le métabolisme de l'haptoglobine dans la maladie de Hodgkin à l'aide d'haptoglobine 2-2 marquée par ^{125}I. Cet auteur confirme le fait qu'il existe une bonne corrélation entre la gravité de la maladie et l'élévation de l'haptoglobine. D'autre part, malgré des différences significatives entre les différents cas considérés, il trouve toujours une durée de vie identique, la demi-vie se situant toujours entre 2,3 et 2,7 jours, voisine d'ailleurs de la demi-vie des sujets normaux (3 jours). Il existe donc dans la maladie de Hodgkin une augmentation de la synthèse de l'haptoglobine et non une diminution de son catabolisme.

B) ANALYSE DES GLYCOPROTEINES AU COURS DES LEUCEMIES

Les travaux relatifs aux leucémies sont moins nombreux. Ils portent dans deux directions : d'une part, sur les modifications du taux de protéines du sérum au cours de l'évolution et d'autre part, sur l'étude de la fréquence des leucémies en fonction des différents groupes d'haptoglobine.

1°- Analyse des glycoprotéines du sérum au cours des leucémies

MOSCHIDES (51) a étudié un certain nombre de leucémies de formes diverses : au cours

des leucémies aiguës qu'elles soient myéloblastiques ou lymphoblastiques, cet auteur trouve une augmentation des mucoprotéines totales, des hexosamines et des hexoses liés aux protéines. Au cours des leucémies chroniques, les résultats sont comparables à ceux observés dans les leucémies aiguës, mais les augmentations sont moins importantes. Dans les lymphosarcomes, les taux des hexoses et des hexosamines liés aux sialoglycoprotéines, sont très élevés. C'est dans ce groupe d'hémopathies que l'on trouve les résultats les plus élevés.

D'autre part, l'auteur souligne que la distribution des hexoses entre les protéines et les sialoglycoprotéines est différente dans les leucémies par rapport aux sujets normaux. Il semblerait que la composition des sialoglycoprotéines est anormale.

BACCHUS (52) a étudié les taux de séromucoïde et de mucopolysaccharides acides dans différents types de cancers et de leucémies. Le séromucoïde a été dosé selon la méthode de WINZLER, les mucopolysaccharides acides ont été dosés selon la méthode de BOLLET.

Sur 200 observations de sujets normaux, cet auteur trouve une moyenne de $99 \pm 8,3$ mg/100 ml pour le séromucoïde. Il trouve des chiffres normaux ou bas pour les leucémies aiguës, mais le type cytologique n'est pas précisé non plus que le stade évolutif. Dans les leucémies chroniques, myéloïdes ou lymphoïdes, il trouve des chiffres franchement élevés. Pour les hexoses reliés au séromucoïde, il trouve une moyenne normale de $7,5 \pm 0,5$ mg/100. Là encore, au cours des leucémies aiguës, les chiffres sont normaux ou bas alors que dans les leucémies chroni-

ques, myéloïdes ou lymphoïdes, les chiffres sont relativement élevés. Les modifications sont parallèles aux modifications du séromucoïde.

La valeur moyenne normale des mucopolysaccharides rapportée par cet auteur est de 150 g/100 ml, exprimés en acide uronique. Dans tous les cas observés, qu'il s'agisse de leucémies aiguës ou chroniques, les mucopolysaccharides sont augmentés.

Il existe d'autre part des corrélations avec l'activité de la maladie. Dans les leucémies myéloïdes chroniques cependant, et les rémissions, le séromucoïde baisse de 60 p.cent, sans revenir néanmoins à la normale.

En conclusion, ce travail démontre qu'il existe au cours des leucémies aiguës ou chroniques une élévation du séromucoïde et des mucopolysaccharides et que, de plus, ces modifications sont en rapport avec l'évolutivité de la maladie.

WHITMORE (53) a étudié les variations des glycoprotéines au cours de différents lymphosarcomes et de leucémies lymphoïdes chroniques. Par électrophorèse, il trouve dans les lymphosarcomes une augmentation des α_2-globulines. Par contre, dans les leucémies lymphoïdes chroniques, il ne trouve aucune modification des α_2-globulines.

MAGALINI (54) a étudié les relations entre les glycoprotéines sériques et leucocytaires chez des individus normaux et atteints de leucémies. L'auteur a dosé successivement le séromucoïde et les hexoses liés aux protéines

dans le plasma et dans des homogénats leucocytaires. Toutes les valeurs, étant reportées en mg par g de protéines totales présentes dans le plasma et l'homogénat cellulaire. Les glycoprotéines et les hexoses liés aux protéines sont présents dans les leucocytes tant dans la fraction cytoplasmique soluble que dans les noyaux et les organites cytoplasmiques insolubles. La totalité du séromucoïde et des hexoses liés aux protéines est plus élevée dans les leucocytes que dans le plasma. D'autre part, chez les sujets leucémiques (leucémies aiguës ou chroniques) on obtient des valeurs du séromucoïde plasmatiques doubles de celles des sujets témoins.

Dans les leucocytes, les glycoprotéines sont très élevées au cours des leucémies myéloïdes chroniques et des myéloblastiques aiguës tant dans la fraction soluble que dans la fraction insoluble. Les résultats sont moins significatifs dans les leucémies lymphoïdes chroniques et lymphoblastiques aiguës où seule la fraction insoluble des glycoprotéines est franchement élevée.

Quant aux hexoses liés aux protéines dans des leucocytes, ils sont augmentés dans tous les types de leucémies aiguës ou chroniques surtout dans les leucémies aiguës myéloblastiques.

L'auteur discute ensuite l'interprétation de ces résultats : schématiquement il peut s'agir d'un effet non spécifique ou d'une augmentation de la production et de la destruction des leucocytes. Le fait que la totalité des glycoprotéines soit basse dans les leucémies aiguës leucopéniques est en faveur de la deuxième hypothèse. Quoiqu'il en soit, la corrélation entre l'augmentation du séro-

mucoïde plasmatique et leucocytaire est intéressante ; selon MAGALINI, il serait possible qu'une partie du séromucoïde plasmatique provienne des leucocytes.

2°- Rapport entre la fréquence des leucémies et la fréquence des différents groupes d'haptoglobine

PEACOCK (55) a déterminé les groupes d'haptoglobine de 79 sujets atteints de leucémies: 24 leucémies méyloïdes chroniques, 19 leucémies aiguës myéloblastiques et 36 leucémies aiguës lymphoblastiques. Les résultats de cette enquête sont reproduits sur la figure 3. On voit que comparativement aux sujets normaux, la fréquence du génotype Hp 1-1 est plus élevée dans les leucémies quel que soit le type aigu ou chronique. L'auteur a par ailleurs vérifié que les traitements chimiothérapiques ne modifient pas les groupes d'haptoglobine. Ces résultats ont incité à comparer la fréquence des leucémies avec la fréquence du gène Hp 1-1 dans différentes populations. On voit qu'il existe une corrélation entre la fréquence des leucémies et la fréquence du génotype Hp 1-1. Ceci suggère que le génotype Hp 2-2 confère une certaine protection vis-à-vis de la leucémie. Le risque de leucémie pour une sujet de type 1-1 serait approximativement quatre fois plus élevé que pour un sujet de type 2-2. L'auteur soulève la possibilité d'une action biochimique de l'haptoglobine sur un agent leucémogène.

LATNER (64) a trouvé également une augmentation de la fréquence du groupe 1-1 dans un groupe de leucémie (27 sujets).

- IV -
MATERIEL ET METHODES

-:-

A) MATERIEL

Nous avons étudié 54 malades atteints de leucémie. Parmi eux :

- 31 étaient atteints de leucémies aiguës lymphoblastiques dont 11 en poussée évolutive et 20 en rémission
- 12 avaient une leucémie myéloblastique
- 6 une leucémie myéloïde chronique
- 5 une leucémie lymphoïde chronique

Le sang a été recueilli par ponction veineuse au pli du coude. Après décantation, à température ambiante, le sérum a été recueilli après centrifugation (2.000 tours/min. pendant 10 minutes).

B) METHODES DE DOSAGE

I°- Dosage de l'haptoglobine

L'haptoglobine (Hp) a la propriété de former avec l'hémoglobine (Hb) une combinaison stable (Hb-Hp), dans un rapport pondéral, toujours identique, quel que soit le phénotype de l'haptoglobine ; 66 g de Hb s'unissent à 98 g de Hp.

La combinaison Hb-Hp possède une activité péroxydasique très différente de celle de

l'hémoglobine seule.

Dans la méthode de JAYLE (13), on mesure l'activité peroxydasique en utilisant l'hydroperoxyde d'éthyle (C_2H_5-O-OH) et l'iodure de potassium. On se place à pH 4,4, pH auquel le complexe Hb-Hp a une activité peroxydasique maximum alors que l'activité peroxydasique de l'hémoglobine est négligeable.

Ainsi dans des conditions expérimentales standardisées, la quantité d'iode libérée pendant un temps déterminé est proportionnelle à la concentration en haptoglobine.

$$C_2H_5O\text{-}OH + 2\ IH \longrightarrow C_2H_5OH + H_2O + I_2$$

L'iode libérée est dosée par l'hyposulfite de sodium 0,01 N. Un simple calcul permet de passer de la quantité d'iode à la concentration en Hp dans le sérum.

Dans la méthode de CONNELL et SMITHIES (14) on utilise l'eau oxygénée comme peroxyde et le gaïacol comme substrat, lequel s'oxyde en tétragaïacoquinone, produit coloré dont on lit l'absorption à 470 millimicrons. Dans certaines conditions opératoires, l'oxydation du gaïacol est proportionnelle à la concentration en haptoglobine.

Les dosages effectués pour ce travail ont été pratiqués selon la méthode de MORETTI, WAKS et JAYLE (56) qui est une modification de la méthode de CONNELL et SMITHIES, adaptée au technicien. Dans cette méthode, la methémoglobine humaine est remplacée par l'hémoglobine de cheval et l'eau oxygénée par l'hydroperoxyde d'éthyle, plus stable. Les résultats sont exprimés en g/litre de sérum.

2°- Dosage du séromucoïde

Il a été effectué selon la méthode de La HUERGA (57), adaptée de la méthode de WINZLER (36) dans laquelle une modification a été apportée : le précipité perchlorique est séparé par centrifugation et non par filtration pour éviter que les glycoprotéines ne s'absorbent sur le papier. L'intensité du trouble obtenu après précipitation phosphotungstique est évaluée au photomètre de Vernes et exprimé en unités Vernes. Après centrifugation du précipité (5 minutes à 3.500 tours/min.) le précipité est lavé deux fois à l'éthanol 5(80 p.cent), séché une nuit et repris par la soude N. Les hexoses sont alors dosés par la méthode à l'anthore sulfurique (58). La gamme de référence est établie avec une solution équimoléculaire de galactose-mannose, les résultats sont exprimés soit en mg d'hexoses pour 100 ml de sérum, soit en g de séromucoïde/100 ml, en sachant qu'il y a environ 20 p.cent de glucide dans le séromucoïde.

-:-

- V -
RESULTATS
-:-

I°- Les résultats sont groupés en 6 tableaux:

Le tableau I représente les leucémies aiguës lymphoblastiques en poussées évolutives, le tableau II, les leucémies aiguës lymphoblastiques en rémission, le tableau III, les leucémies aiguës myéloblastiques en poussées évolutives, le tableau IV, les leucémies aiguës myéloblastiques en rémission et le tableau V, les leucémies myéloïdes chroniques et lymphoïdes chroniques.

Sur le tableau VI, nous avons groupé les valeurs extrêmes observées ainsi que les moyennes, de chaque catégorie.

2°- Valeurs normales

Pour l'haptoglobine, la valeur normale est de 1 g ± 0,50 g/litre de sérum (62).

Pour le séromucoïde, on peut exprimer les résultats soit en Unités Vernes (U.V.), soit en mg d'hexoses, soit en g/litre, en considérant qu'il y a 20 p.cent de glucide dans l'orosomucoïde. Les valeurs normales sont alors :

15 mg ± 7 mg d'hexoses/100 ml de sérum
30 unités Vernes ± 10/100 ml de sérum
0,50 g ± 0,25 g de séromucoïde/litre de sérum.

Nous avons tracé sur la figure 4 les chiffres d'unités Vernes en fonction des mg d'hexoses. Sur cette courbe, figurent tous les cas de leucémies que nous avons étudiés quel que soit le type. L'étude porte sur 72 dosages. Jusqu'à des valeurs de 50 mg d'hexoses et 100 unités Vernes, il y a une bonne concordance entre les deux méthodes d'évaluation du séromucoïde, les valeurs du dosage opacimétrique étant légèrement supérieures au double des valeurs obtenues en dosant les hexoses. Au-delà de ces valeurs, les chiffres ne sont plus concordants et les valeurs se dispersent. Ceci est en accord avec les résultats obtenus par MARCAIS (62). Pour expliquer cette discordance, MARCAIS souligne que le dosage opacimétrique mesure la totalité des protéines du filtrat perchlorique, comme l'a montré de La HUERGA (57) puisqu'il existe une corrélation entre l'index opacimétrique exprimé en U.V. et le taux de tyrosine dans le précipité phosphotungstique. Par contre, le dosage des hexoses représente la totalité de la fraction glucidique contenue dans les glycoprotéines. On peut donc conclure qu'au-delà d'une certaine valeur, environ 100 u.V., la composition en glucide change dans le séromucoïde.

Dans l'ensemble, les points ont tendance à se grouper au-dessus de la droite qui correspond à une corrélation correcte, c'est-à-dire que l'on obtient des valeurs en u.V. supérieures aux valeurs exprimées en mg d'hexoses. MARCAIS émet deux hypothèses pour expliquer cette discordance : ou bien, au cours de l'élévation du séromucoïde, cette élévation serait essentiellement due à des glycoprotéines moins riches en glucides que l'orosomucoïde, ou la solubilisation des protéines autres que les glycoprotéines seraient augmentée

du fait de l'augmentation des glycoprotéines (39, 63). Ces deux hypothèses ne sont d'ailleurs pas incompatibles.

Comme la discordance ne se rencontre que pour des valeurs fortement augmentées du séromucoïde, elle n'a pas en pratique une très grande importance et la méthode opacimétrique peut être considérée comme utilisable en routine clinique.

Il existe une corrélation étroite dans la plupart des cas entre l'haptoglobine et le séromucoïde ; en effet, lorsqu'on porte les valeurs du séromucoïde sur un graphique, en fonction de l'haptoglobine, on obtient une droite : le rapport haptoglobine sur séromucoïde est égal ou très légèrement supérieur à 2.

RESULTATS : Valeur de l'haptoglobine et du séromucoïde au cours des leucémies

Au cours des poussées évolutives des leucémies aiguës, les taux d'haptoglobine et du séromucoïde sont franchement augmentés (tableaux 1 et 3). Dans les leucémies aiguës myéloblastiques, la valeur moyenne de l'haptoglobine est de 4,46 g, celle du séromucoïde de 2,69 g. Dans les leucémies aiguës lymphoblastiques, la valeur moyenne de l'haptoglobine est de 3,10 g, celle du séromucoïde est de 1,62 g (tableau n°6).

Ces deux paramètres, haptoglobine et séromucoïde, sont donc élevés tous les deux au cours des poussées. Les valeurs plus fortes obtenues dans les leucémies myéloblastiques aiguës sont en accord avec le pronostic plus grave de ce type de leucémie.

Les valeurs du séromucoïde sont proportionnellement plus élevées que celles de l'haptoglobine, dans la plupart des cas. En effet, alors que le rapport normal HP/SM est supérieur ou égal à 2, il est de 1,6 dans les leucémies myéloblastiques et de 1,9 dans les leucémies lymphoblastiques (tableau 7). Dans les leucémies myéloïdes et lymphoïdes chroniques, on observe également une élévation de l'haptoglobine et du séromucoïde, avec également une diminution du rapport HP/SM.

Au cours des rémissions des leucémies aiguës, les taux d'haptoglobine et de séromucoïde sont moins élevés qu'au cours des poussées évolutives sans toutefois revenir à la normale. Au cours des leucémies aiguës myéloblastiques, d'après le tableau n°4, on constate que les chiffres d'haptoglobine sont élevés dans 3 cas sur 5 (observations n°2, 3, 5). ceux du séromucoïde sont élevés dans 4 cas sur 5 (observations n°1, 2, 3, 5). La valeur moyenne de l'haptoglobine est de 2,75 et celle du séromucoïde de 1,25 (tableau n°6), avec un rapport HP/SM de 1,6 (tableau n°7). Dans les leucémies aiguës lymphoblastiques, sur les vingt cas étudiés, le taux d'haptoglobine reste élevé dans 7 cas (observations n°2, 6, 7, 11, 17, 18, 20) ; celui du séromucoïde est élevée dans 17 cas sur 20 (observations n°1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20) (tableau n°2). Les valeurs moyennes de l'haptoglobine et du séromucoïde sont respectivement de 1,23 et 1,24 (tableau n°6). Le rapport HP/SM est fortement diminué (0,99), ce qui fait apparaître une discordance importante entre le taux d'haptoglobine et de séromucoïde au cours de la rémission de cette maladie (tableau n°7).

Au cours des leucémies chroniques, sur les

six cas de leucémies myéloïdes chroniques étudiées, l'haptoglobine est élevée dans 3 cas (observations n°1, 4, 6) ; le séromucoïde est augmenté dans 5 cas sur 6 (observations n°1, 3, 4, 5, 6)(tableau (n°5). Le taux moyen de l'haptoglobine est alors de 1,42 et celui du séromucoïde de 1,09 (tableau 6), le rapport HP/SM est de 1,3 (tableau n°7).

Dans les leucémies lymphoïdes chroniques, le taux d'haptoglobine est augmenté dans tous les cas (tableau n°5) · celui du séromucoïde est augmenté dans 4 cas sur 5 (observations n°1, 3, 4, 5). Les moyennes des taux d'haptoglobine et de séromucoïde sont respectivement de 1,65 et de 1 (tableau n°6). Le rapport HP/SM est alors de 1,6 (tableau n°7).

On constate donc une forte augmentation du rapport HP/SM dans les deux types de leucémies chroniques.

Etude des groupes d'haptoglobine au cours des leucémies

L'étude des groupes d'haptoglobine a porté sur 56 cas de leucémies aiguës. Ces cas se répartissent en :

Groupe HP 1/1 : 10 %
Groupe HP 2/1 : 53 %
Groupe HP 2/2 : 37 %

Normalement, chez les Français, FINE (61) a constaté la répartition suivante :

Groupe HP 1/1 : 14,6 %
Groupe HP 2/1 : 47,9 %
Groupe HP 2/2 : 37,30 %

Si l'on compare ces deux résultats, on ne constate aucune différence significative, ce

qui est en désaccord avec les résultats de PEAKOCK (55) et de LATNER (64) qui avaient trouvé une augmentation de fréquence du groupe HP 1/1 au cours des leucémies.

DISCUSSION

1) Les valeurs de l'haptoglobine et du séromucoïde sont augmentées dans tous les types de leucémies étudiées, principalement au cours des leucémies myéloblastiques aiguës en poussée, formes dans lesquelles on observe les plus fortes augmentations.

2) Au cours des rémissions des leucémies lymphoblastiques, aiguës, le taux d'haptoglobine revient pratiquement à la normale, alors que celui du séromucoïde reste élevé (1,24).

3) Quel que soit le type de leucémie, quelle que soit la période évolutive, le rapport HP/SM est diminué (tableau n°7). la diminution la plus importante se rencontre au cours des leucémies aiguës lymphoblastique (0,99). ce qui souligne l'importance du dosage du séromucoïde dans cette maladie.

4) Dans les cas où l'haptoglobine et le séromucoïde sont à un taux normal, nous n'avons pas trouvé de modifications de la protidémie au cours de l'électrophorèse ni d'élévation des χ -globulines ; ce qui rend peu probable l'existence d'une insuffisance hépatique susceptible d'expliquer les chiffres normaux d'haptoglobine et de séromucoïde.

5) Il n'est pas possible de trouver une explication aux modifications du rapport HP/SM, surtout marquées dans les leucémies lymphoblastiques en rémission. On sait seulement que les leucocytes contiennent des glycoprotéines analogues aux composants du séromucoïde. Peut-être existe-t-il un rapport entre ces glycoprotéines leucocytaires et l'élévation du séromucoïde.

6) Nous n'avons pas trouvé de rapport entre l'augmentation du taux d'haptoglobine ou du séromucoïde et la durée de la rémission. Une élévation isolée de l'haptoglobine ou du séromucoïde n'est donc pas un critère biologique suffisant pour porter un pronostic péjoratif. Il est possible néanmoins que des dosages répétés de façon hebdomadaire ou bihebdomadaire, pourraient renseigner sur l'apparition d'une rechute, par la découverte d'une élévation de l'haptoglobine ou du séromucoïde.

Quoiqu'il en soit, on est frappé par l'existence de valeurs élevées d'haptoglobine ou de séromucoïde au cours des rémissions, ce qui devrait peut-être entraîner une reconsidération des critères de rémission. Ne faudrait-il pas adjoindre des critères biologiques aux critères cytologiques pour affirmer une rémission et le traitement ne devrait-il pas en partie être fonction de ces perturbations sériques qui témoignent très vraisemblablement de l'existence d'un foyer évolutif qui échappe à nos moyens d'investigation ?

-:-

CONCLUSIONS

-:-

Dans ce travail, nous avons présenté une revue générale des aspects biochimique, physico-chimique, et génétique de l'haptoglobine et du séro-mucoïde. Cette étude a eu pour objet d'appliquer ces analyses à des malades atteints d'une leucémie aiguë ou chronique, afin de dégager une valeur sémiologique de ces analyses, et d'en préciser l'intérêt.

1°- Nous avons étudié 12 cas de leucémie aiguë myéloblastique, dont 7 en poussée et évolutives et 5 en rémission. C'est dans cette forme que les taux de l'haptaglobine et du séro-mucoïde sont les plus élevés. En période évolutive, la valeur moyenne de l'haptoglobine est de 4,46 avec des valeurs extrêmes de 2 à 8,60, celle du séro-mucoïde étant de 2,69 avec des valeurs extrêmes de 1,35 à 4,20.

En période de rémission cytologique et clinique, les taux de ces composants demeurent fortement augmentés dans la plupart des cas; chez deux malades seulement les chiffres se sont normalisés, la rémission étant de 9 mois et 5 mois.

2°- Nous avons étudié 31 cas de leucémie lymphoblastique aiguë, dont 11 en poussée évo-

lutive et 20 en rémission. Les valeurs de l'haptoglobine et du séro-mucoïde sont le plus souvent modérément augmentées en période évolutive. La rémission est caractérisée par une normalisation de l'haptoglobine dans la grande majorité des cas, alors que le taux du séro-mucoïde reste compris entre 1 et 2 g, les taux normaux étant de 0,5 à 0,75 g. Il s'ensuit que le rapport haptaglobine/séro-mucoïde est souvent inversé, normalement il est voisin de 2. Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre l'augmentation du séro-mucoïde et la durée de la rémission clinique. On peut considérer seulement que l'haptoglobine est un bon critère de rémission, mais son taux ne préjuge pas de l'avenir.

3°- Le nombre des leucémies chroniques est trop faible pour en tirer une conclusion valable. Dans 5 cas de leucémie lymphoïde chronique, nous avons vu des taux modérément augmenté d'haptaglobine avec une valeur moyenne de 1, 65, avec des extrêmes de 1,55 à 1,75, et relativement plus augmentés de séro-mucoïdes, la moyenne étant de 1 g avec des extrêmes de 0,68 à 1,20. Là encore, on retrouve un phénomène analogue - bien que plus discret - à celui que nous avons constaté dans les leucémies lymphoblastiques aiguës en rémission complète. En effet, il existe une certaine dissociation entre celui de l'haptaglobine et du séro-mucoïde.

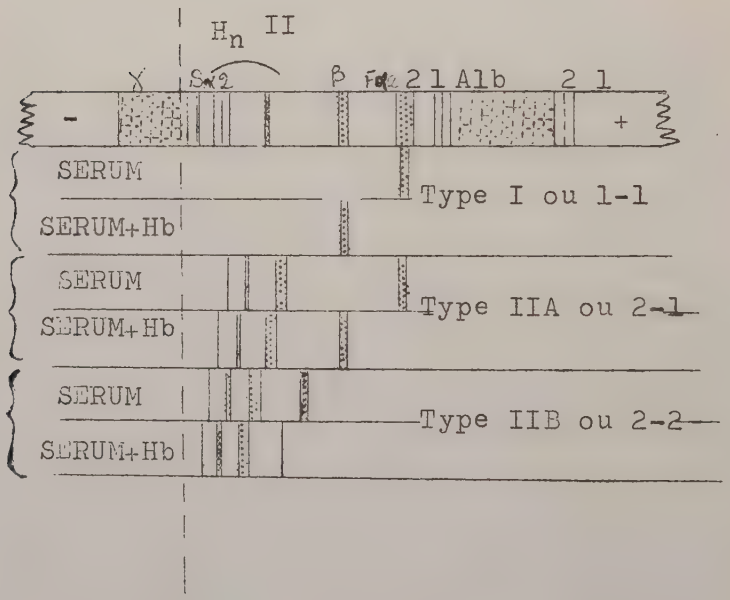
4°- Les conclusions précédentes peuvent s'étendre aux 5 cas de leucémie myéloïde chronique où le taux de séro-mucoïde est relativement plus élevé que celui de l'haptaglobine, qui est à la limite de la normale. Il semble donc que l'augmentation du séro-mucoïde soit le dénominateur commun de nombreuses formes de leucémies. La nature du composant responsa-

ble de cette élévation devra être recherchée.

5°- Le phénotype de l'haptaglobine a été étudié dans 56 malades. Nous n'avons pas retrouvé d'augmentation de la fréquence du gène Hpl qui avait été rapporté par différents auteurs.

En résumé, on peut considérer que le retour à la normale de l'haptaglobine constitue un critère humoral de rémission qui peut compléter les critères cytologiques, et apporter une meilleure définition à la qualité de la rémission dans les formes aiguës de la maladie. Par voie de réciprocité, les valeurs de l'haptaglobine sont d'autant plus élevées que la poussée évolutive de la maladie est plus grave. Lorsque des critères cytologiques de rémission sont associés à des valeurs élevées d'haptaglobine, on peut prédire une rechute précoce. Cependant, il faudrait pratiquer des dosages mensuels sur des malades en rémission pour savoir si le relèvement du tracé précède la rechute de plusieurs mois, comme dans la maladie de Hodgkin. L'augmentation du séro-mucoïde paraît avoir une signification toute différente, elle est modérée mais très fréquente dans les leucémies chroniques et au cours des rémissions de la leucémie lymphoblastique aiguë. Elle paraît être un caractère de la maladie, la nature du composant responsable de l'augmentation du séromucoïde mérite d'être recherchée. Il n'existe aucune corrélation entre le taux du séromucoïde et le pronostic de la maladie lorsque le taux de l'haptaglobine est dans l'aire normale.

ELECTROPHORESE EN GEL D'AMIDON D'UN SERUM NORMAL ET DES DIFFERENTS TYPES D'HAPTOGLOBINE ET DE LEURS COMPLEXES AVEC L'HEMOGLOBINE



Représentation Schématique :

de haut en bas :

SERUM DU GROUPE II

HAPTOGLOBINE DU TYPE 1-1 ET SON COMPLEXE

HAPTOGLOBINE DU TYPE 2-1 ET SES COMPLEXES

HAPTOGLOBINE DU TYPE 2-2 ET SES COMPLEXES

Figure 1

Vu :
Le Président :
Signé : M.F. JAYLE

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

COMPOSITION CHIMIQUE DES HAPTOGLOBINES

	Hp 1-1 (%)	Hp II (%)
ANALYSE ELEMENTAIRE :		
C	47,1	45,6
H	7,3	7,2
N	11,9	12,3
S	1,7	2,6
P	0	0
N par Microkjeldahl	11,2	11,2
POIDS DE L'UNITE HAPTOGLOBINIQUE	1100 g	1145 g
FRACTION PROTEIQUE	76,5	74
FRACTION GLUCIDIQUE		
Galactose-Mannose-Glucose	8,5	8,5
Fucose	1	1
Glucosamine	5,4	5,4
Acide N-Acétyl-Neuraminique	5	5,1
Acide glycuronique	0	0
LIPIDES et CHOLESTEROL	0	0

Figure 2

Types de leucémie	Nbre de malades	Types d'haptoglobine (%)		
		2-1	2-2	1-1
Leucémie myéloïde chronique	24	58	25	16
Leucémie aiguë myéloblastique	19	57	26	15
Leucémie aiguë lymphoblastique	36	52	16	30
Total des leucémies	79	55	21	22
Distribution normale aux Etats-Unis	855	48	36	14

(D'après PEACOCK)

DISTRIBUTION DES TYPES D'HAPTOGLOBINE CHEZ LES LEUCEMIQUES COMPAREE AUX CHIFFRES NORMAUX

Figure 3

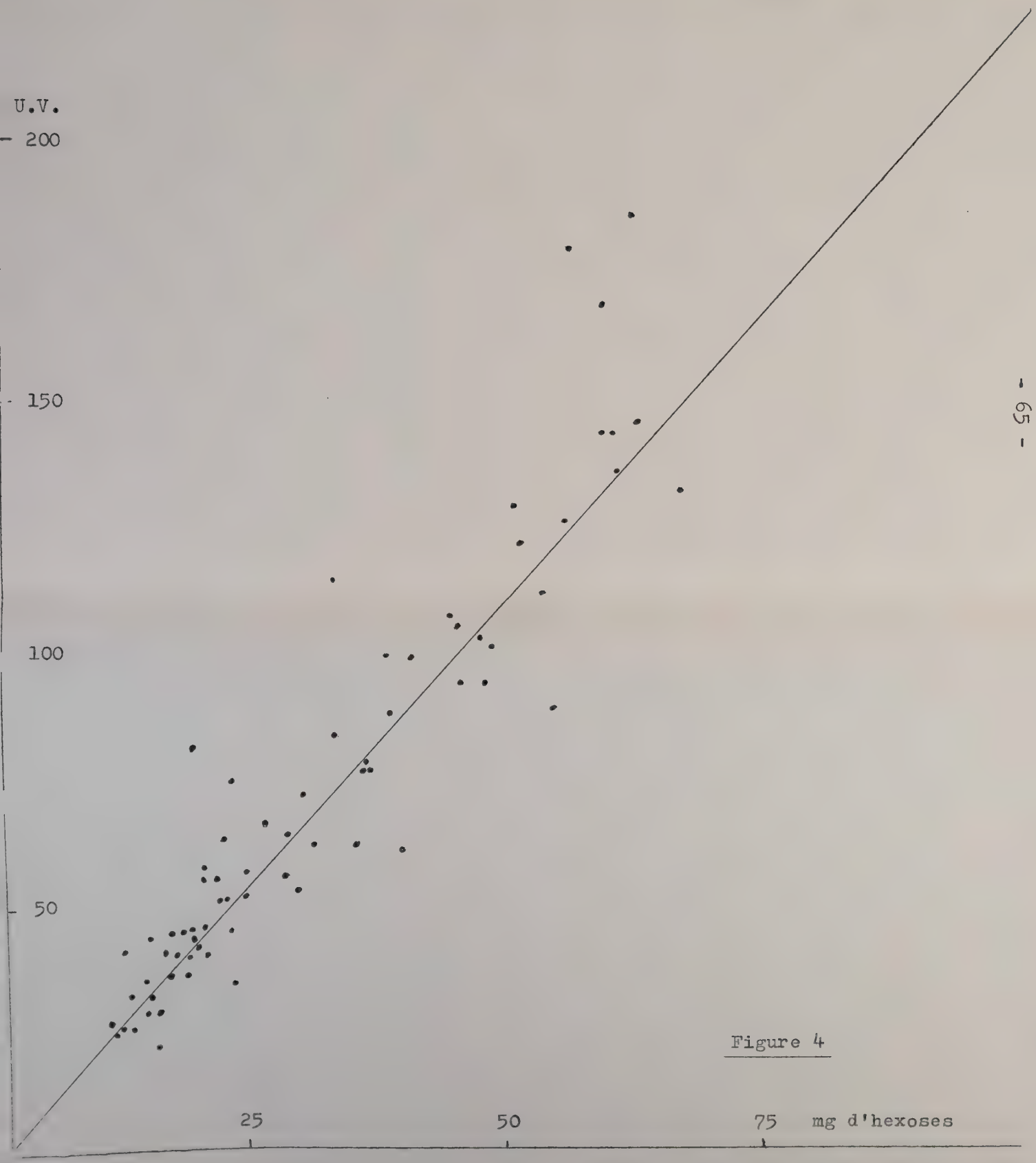


Figure 4

TABLEAU I

OBSERVATION N°	DATE DE DEBUT DE LA POUSSEE	DATE DU PRELEVEMENT	HAPTOGLOBINE	SEROMUCOIDE
1	XI-1965	12.XII.1965	4,55	2,70
2	VIII-1965	14.1.1966	2,10	0,63
3	XII -1965	14.1.1966	2,65	1,70
4	VIII-1965	8.IV.1966	1,15	1,17
5	VIII-1964	17.XII.1965	4,30	2,40
6	XI - 1965	17.XII.1965	4,20	2,32
7	VI - 1965	10.1.1966	0,95	0,75
8	XI - 1965	10.XII.1965	1,45	1,85
9	XII- 1965	17.XII.1965	6,25	2,45
10	IX - 1962	19.1.1960	2,10	1
11	IX - 1964	17.XII.1965	0,50	1

LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES
EN POUSSEE EVOLUTIVE

OBSERVATION N°	DATE DE DEBUT DE LA MALADIE	DATE DE LA REMISSION	DATE DU PRELEVEMENT
1	VIII-1963	IX-1963	10.1.1966
2	II-1964	XI-1964	6.XII.1965
3	I-1966	IV-1966	15.V.1966
4	VI-1964	VIII-1964	31.1.1966
5	VIII-1964	VIII-1964	14.1.1966
6	VII-1966	25-X-1966	26.X.1966
7	VII-1963	IX-1963	7.XII.1965
8	III-1965	I-1966	10.1.1966
9	IV-1965	I-1966	10.1.1966
10	VI-1965	V-1966	7.II.1966
11	II-1966	VII-1965	12.V.1966
12	III-1965	IX-1965	7.XII.1965
13	VII-1965	VIII-1965	6.XII.1966
14	XII-1965	I-1966	19.I.1966
15	VIII-1964	V-1964	14.1.1966
16	VII-1964	VIII-1964	14.1.1966
17	XII-1964	X-1964	10.1.1966
18	IV-1965	I-1966	10.1.1966
19	XII-1964	XII-1965	10.1.1966
20	IX-1962	XII-1965	20.XII.1965

LEUCEMIES AIGUES

HAPTOGLOBINE	SERO-MUCOIDE	DATE DE LA RECHUTE	DUREE DE LA REMISSION
1,00	0,95	Toujours en rémission	supérieure à 2 ans
2,55	1,10	Toujours en rémission, mais 20 éléments dans le LCR prélevé	supérieure à 4 ans
0,90	2,80	VIII-1966	4 mois
0,15	0,85	I-1968	2 ans
0,65	0,75	III-1966	19 mois
2	1,70	I-1967	3 mois
5,05	1,80	II-1966	2 mois
0,20	1,07	V-1966	4 mois
1,25	0,65	V-1966	4 mois
0,50	1,42	XI-1967	18 mois
2,20	1,35	VIII-1966	13 mois
1,35	0,80	III-1966	6 mois
0,35	1,85	VII-1966	11 mois
0,65	0,87	Décédé collapsus-22.II.66, en rémission	
0,50	0,70	II-1966	2 mois
0,15	0,80	Toujours en rémission	supérieure à 2 ans
1,80	1,22	II-1966	16 mois
1,90	0,90	XI-1967	22 mois
0,20	0,96	VII-1966	7 mois
1,60	1,20	I-1966	1 mois

LYMPHOBLASTIQUES EN REMISSION

TABLEAU III

OBSERVATION N°	DATE DE DEBUT DE LA POUSSEE	DATE DU PRELEVEMENT	HAPTOGLOBINE	SEROMUCOIDE
1	II-1966	31.III.1966	6,60	4,20
2	VII-1965	6.XII.1965	2,65	2,25
3	X-1965	6.XII.1965	3,05	1,35
4	XI-1965	6.XII.1965	4,60	3,20
5	X-1965	6.XII.1965	8,60	3,75
6	IV-1965	7.XII.1965	3,75	1,22
7	III-1966	18.V.1966	2,00	2,87

LEUCEMIES AIGUES MYELOBLASTIQUES
EN POUSSEE EVOLUTIVE

TABLEAU IV

OBSERVATION N°	DATE DE DEBUT DE LA MALADIE	DATE DE LA REMISSION	DATE DU PRELEVEMENT	HAPTOGLOBINE	SEROMUCOIDE	DATE DE LA RECHUTE	DUREE DE LA REMISSION
1	IX-1965	XI-1965	19.1.1966	1,15	0,82	VIII-1966	9 mois
2	X-1965	XI-1965	19.1.1966	3,65	1,20	IX-1966	10 mois
3	X-1966	X-1966	17.X.1966	3,40	1,15	18.XI.1966	1 mois
4	XII-1964	X-1965	14.1.1966	0,75	0,65	III.66	5 mois
5	IX-1965	X-1965	6.XII.1965	5,40	1,85	21.XII.1965	2 mois

LEUCEMIES AIGUES MYELOBLASTIQUES EN REMISSION

TABLEAU V

OBSERVATION N°	HAPTOGLOBINE	SEROMUCOIDE
1	1,44	1,2
2	1	0,62
3	0,95	1,20
4	2,30	1,20
5	0,05	0,83
6	2,80	1,64
MOYENNE	1,42	1,09

LEUCEMIES HYELOIDES CHRONIQUES

OBSERVATION N°	HAPTOGLOBINE	SEROMUCOIDE
1	1,75	1,20
2	1,55	0,68
3	1,60	1
4	1,70	1,10
5	1,65	1,15
MOYENNE	1,65	1

LEUCEMIES LYMPHOIDES CHRONIQUES

TABLEAU VI

	LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES				LEUCEMIES AIGUES MYELOBLASTIQUES			
	POUSSEE		REMISSION		POUSSEE		REMISSION	
	Valeurs extrêmes	Valeur moyenne	Valeurs extrêmes	Valeur moyenne	Valeurs extrêmes	Valeur moyenne	Valeurs extrêmes	Valeur moyenne
HAPTO-GLOBINE	0,50-6,25	3,10	0,15-5	1,23	2,8-60	4,46	0,15-5,4	2,75
SERO-MUCOIDE	0,63-2,70	1,62	0,65-2,8	1,24	1,35-4,2	2,69	0,65-1,85	1,25

VALEURS EXTREMES ET VALEURS MOYENNES DE L'HAPTOGLOBINE ET DU SEROMUCOIDE AU COURS DES LEUCEMIES AIGUES

TABLEAU VII

	LEUCEMIES AIGUES MYELOBLASTIQUES		LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES		LEUCEMIES MYELOIDES CHRONIQUES	LEUCEMIES LYMPHOIDES CHRONIQUES
	Poussée	Rémission	Poussée	Rémission		
VALEUR DU RAPPORT HAPTOGLOBINE / SEROMUCOIDE	1,6	1,6	1,9	0,99	1,3	1,6

BIBLIOGRAPHIE

-:-

1 - POLONOVSKI (M.) et JAYLE (M.F.)
Existence dans le plasma humain d'une substance activant l'activité peroxydasique de l'hémoglobine.
C.R. Soc. Biol. 1938, 129, 457.

2 - JAYLE (M.F.)
Evaluation moléculaire de l'haptoglobine par une réaction enzymatique de peroxydation.
C.R. Acad. Sci. 1940, 211, 574.

3 - JAYLE (M.F.)
Rôle du métabolisme des glycoprotéines dans la biogenèse de l'athérosclérose.
Concept sur le "syndrome général de l'agression". L'année thérapeutique en ophtalmologie, 1963, 1, 14.

4 - HEREMANS (J.)
Mise en évidence électrophorétique de l'haptoglobine.
"Protides of the biological fluids", 1956, p.208.

5 - NEALE (F.C.), ABER (G.M.) et NORTHAM (B.E)
The demonstration of intravascular haemolysis by means of serum paper electrophoresis and a modification of schumm's reaction.
J.Clin. Pathol.1958, 11, 206.

6 - NYMAN (M.)
Serum haptoglobin.
Scand. J.Clin.Lab.Invest.,11,
suppl.39, 1959.

7 - SMITHIES (O.)
Zone electrophoresis in starch gels:
group variations in the serum proteins
of normal human adults.
Biochem. J. 1955, 61, 694.

8 - MORETTI (J.), BOUSSIER (G.)et JAYLE (M.F)
Application de l'électrophorèse en
gel d'amidon à l'étude de l'hapto-
globine.
C.R. Soc. Biol. 1958, 40, 59.

9 - MORETTI (J.), BOUSSIER (G.), HUGON (M.P)
et HARTMANN (L.)
Recherche des correspondances entre
l'électrophorèse en gel d'amidon,
l'immunoélectrophorèse et l'électro-
phorèse sur papier.
Bull. Soc.Chim.Biol. 1959, 41, 79.

10 - FINE (J.M.) et BATTISTINI (A.)
Etude immunologique des haptoglobi-
nes humaines individuelles.
Experientia, 1960, 16, 57.

11 - WAKS (M.)
Contribution à l'étude du dosage
de l'haptoglobine.
Thèse, Paris 1962.

12 - JAYLE (M.F.)
Sur la constitution, le mécanisme
d'action, le rôle biologique des pe-
roxydases et des catalases.
Bull. Soc. Chim.Biol.1941, 23, 162.

13 - JAYLE (M.F.)
Méthode de dosage de l'haptoglobine sérique.
Bull. Soc. Chim.Biol.1951, 33, 876.

14 - CONNELL (G.E.) et SMITHIES (O.)
Human haptoglobin estimation and purification.
Biochem. J. 1959, 72, 115.

15 - JAYLE (M.F.)
Sur la constitution, le mécanisme d'action, le rôle biologique des peroxydases et des catalases.
Bull. Soc. Chim.Biol.1941, 23, 162.

16 - ROBERT (L.) et SERPICELLI (J.)
Mécanisme de la combinaison de l'hémoglobine avec l'haptoglobine et cinétique de l'activité peroxydasique du complexe.
"Protides of the Biological Fluids", 1959, p.154.

17 - MORETTI (J.) et YON (J.)
Etude cinétique de l'activité peroxydasique du complexe hémoglobine-haptoglobine.
Biochim. Biophys. Acta, 1961, 46, 545.

18 - GOODMAN (N.S.) et SIEGEL (S.M.)
Reaction directing properties of non enzymatic macromolecules : pyrogallol oxydation in the system III-cellulose.
Nature, 1959, 184, 53.

19 - SIEGEL (S.M.) et SIEGEL (B.S.)
Enhancement by deoxyribonucleic acid of catalytic peroxydation of pyrogallol.
Nature, 1957, 179, 421.

20 - SIEGEL (B.S.) et SIEGEL (S.M.)
Enhancement of peroxydase action by polysaccharides.
Nature, 1960, 186, 391.

21 - POLONOVSKI (M.) et JAYLE (M.F.)
Sur la préparation d'une nouvelle fraction des protéines plasmatiques, l'haptoglobine.
C.R. Acad. Sci. 1940, 211, 517.

22 - JAYLE (M.F.) et GILLARD
Précipitation saline d'une protéine définie dans un mélange hétérogène.
Bull. Soc. Chim. Biol.1947, 29, 149.

23 - JAYLE (M.F.), VIALATTA (S.), BOUSSIER (G.) et LAGRUE (G.)
Un cas particulier d'haptoglobine au cours d'une néphrose lipoïdique.
J.Urol. Med. Chir. 1953, 59, 800.

24 - JAYLE (M.F.), BOUSSIER (G.)
Obtention à l'état homogène d'une mucoprotéine sérique, l' haptoglobine.
Bull. Soc. Chim. Biol. 1954, 36, 959.

25 - BURTIN (P.), GRABAR (P.), BOUSSIER (G.) et JAYLE (M.F.)
Etude immunochimique de l'haptoglobine.
Bull. Soc. Chim. Biol. 1954, 36,1029.

26 - BOUSSIER (G.)
Obtention à l'état pur d'une mucoprotéine sérique : l'haptoglobine.
C.R. Acad. Sci. 1958, 246, 1769.

27 - LAURELL (C.B.)
Purifications and properties of different haptoglobins.
Clin. Chim. Acta 1959, 4, 79.

28 - CONNELL (G.E.) and SMITHIES (O.)
Human haptoglobins : estimation and purification.
Biochem. J. 1959, 72, 115.

29 - JAYLE (M.F.), BOUSSIER (G.) et TONNELAT (J.)
Isolement à partir du sérum humain de la combinaison hémoglobine-haptoglobine à l'état homogène.
Bull. Soc. Chim. Biol.1956, 38, 343.

30 - HERMAN-BOUSSIER (G.), MORETTI (J.) et JAYLE (M.F.)
Etude de l'haptoglobine - II - Propriétés physiques et chimiques des haptoglobines des types I et II et de leurs complexes avec l'hémoglobine.
Bull. Soc. Chim. Biol. 1960, 42, 837.

31 - SMITHIES (O.)
Zone electrophoresis in starch gel : groups variation in the serum proteins of normal human adults.
Biochemistry, 1955, 61, 629.

32 - SMITHIES (O.) and CONNELL (G.E.)
Biochemical aspects of the inherited variations in human serum haptoglobins and transferrins.
Ciba Foundation Symposium of Biochemistry of human genetics 1959 p.178 - Churchill, London.

33 - MOURAY (H.)
Biosynthèse de l'haptoglobine chez le Lapin.
Thèse Doctorat ès-Sciences, Paris 1966.

34 - KRAUSS (S.) and SARCIONE (E.J.)
Synthesis of serum haptoglobin by the isolated perfused rat liver.
Biochim. Biophys. Acta 1964, 90,301.

35 - STAUB (A.M.) et RIMINGTON (C.)

Biochem. J.1948, 42, 5.

36 - WINZLER (R.J.), DEVOR (A.W.), MEHL (J.W.) et SMYTH (I.M.)
Studies on mucoprotéins of human plasma ; plasma mucoprotein levels in cancer patients.
J. Clin. Invest 1948, 27, 617.

37 - SMITH (E.L.), BROWN (D.M.), WEIMER (H.E.) and WINZLER (R.J.)
Sedimentation, diffusion, and molecular weight of a mucoprotein from human plasma.
J. Biol. Chem. 1950, 185, 569.

38 - WINZEER (R.J.)
Methods of biochemical analysis.
Interscience, New-York, 1955, vol.II, 279.

39 - SCHULTZE (H.E.), HEIDE (K.) and HAUPT (H.)
Die mit perchlorsaure nicht Fällbaren proteine des humanserums.
Clin. Chim. Acta 1962, 7, 854.

40 - JAYLE (M.F.)
Etude biochimique et physiopathologique des peroxydases animales.
Thèse de Doctorat en Médecine, Paris 1939.

41 - BRISSAUD (E.E.)
Etude clinique de l'haptoglobine.
Thèse de Doctorat en Médecine,
Paris 1941.

42 - MALACOT (H.)
Contribution à l'étude de l'haptoglobine chez 360 malades atteints de cancer.
Thèse de Doctorat en Médecine,
Paris 1957.

43 - ROTTINO (A.), SUCHOFF (O.) et STERN (K.G)
Electrophoretic study of the blood serum from lymphogranulomatous patients.
J.Lab. Clin. Med. 1948, 33, 624.

44 - STARCCICH (R.)
Rapporti tra il quadro morfologico e disprotidemico nel linfogranuloma maligno.
Giorn. di Clin.Med. 1952, 33, 121.

45 - ARENDS (T.), COUNRAD (E.V.) et RUNDLES (R.W.)
Serum proteins in Hodgkin's disease and malignant lymphoma.
Amer. J.Med. 1954, 16, 833.

46 - FINE (J.M.), DAOULAS Le BOURDELLES (F.) et GROULADE (J.)
Les complexes glucidoprotidiques du sérum au cours des hémopathies malignes.
Rev. Hematol. Paris 1957, 12, 657.

47 - JUSTIN-BESANCON (L.), LAMOTTE (M.), LAMOTTE-BARILLON (S.), BAULIEU (E.) eet BOUSSIER (G.)
Les protides du sérum dans la maladie de Hodgkin.
Sem. des Hôp. de Paris 1955, 1, 62.

48 - CREYSSEL (R.), MOREL (P.), VIEUX (R.), PICHAT (A.) et CROIZAT (P.)
L'électrophorèse du sérum dans les hémopathies malignes.
Rev. Lyon de Med. 1956, 5, 99.

49 - JAYLE (M.F.), MARNAY (A.), ENNUYER (A.) et DIDREMONT (J.)
Les modifications des mucoprotéines sériques et d'autres fractions des protéines sériques au cours de la maladie de Hodgkin.
Bulletin du Cancer 1961, 48, 174.

50 - KRAUSS (S.), SCHROTT (M.) et SARCIONE (E.J)
Haptoglobin metabolism in Hodgkin disease.
Amer. J.Medical Sciences 1966, 252, 84-184.

51 - MOSCHIDES (E.), STEFANINI (M.), MAGALINI (S.I.) et KRISTNER (S.A.)
Content and composition of the mucoprotein fraction of human serum (seromucoid) in disease, with special reference to hematologic disorders.

52 - BACCHUS (H.)
Serum seromucoid and acid mucopolysaccharide in malignant neoplastic diseases.
Cancer 1965, 18, 1986.

53 - WHITMORE (D.N.) and KOK (D.A.)
Plasma glycoproteins in the lymphomas.
Clin. Chim. Acta 1963, 8, 522.

54 - MAGALINI (S.I.) and MASCIOLI (G.)
Comparative analysis of glycoprotein fractions of plasma and leukemic leukocytes.
J.Lab. Clin. Medicine 1963, 62, 961.

55 - PEAKOCK (A.C.)
Serum haptoglobin type and leukemia: an association with possible etiological significance.
J. of the national cancer Institute 1966, 36, 631.

56 - MORETTI (J.), WAKS (M.) et JAYLE (M.F.)
Dosage de l'haptoglobine par l'autoanalyseur Technicon.
Ann. Biol. Clin. 1967, 25, 149.

57 - GRAFF (M.M.), GREENSPAN (E.M.), VEHMAN (I.R.) et HOLECHEK (J.J.)
Estimation of nonglucosamine polysaccharides of serum proteins with anthrone reagent.
J. Lab. Clin. Med. 1951, 37, 736.

58 - SMITHIES (O.), CONNELL (G.E.) et DIXON (G.H.)
Gene action in the human haptoglobins.
I - Dissociation into polypeptide chains. J.Mol. Biol. 1966, 21, 213.

59 - CONNELL (G.E.), SMITHIES (O.) et DIXON (G.H.)
Gene action in the human haptoglobins. - II - Isolation physical characterization of alpha polypetide chains.
J.Mol. Biol. 1966, 21, 225.

60 - JAYLE (M.F.)
Les haptoglobines. Etude biochimique, génétique et physiologique.
Masson et Cie, Edit. Paris 1962.

61 - MARCAIS (J.)
Variations comparées du taux sérique de l'acide sialique, de l'haptoglobine et du séromucoïde dans les états inflammatoires.
Thèse de Médecine Paris 1966.

62 - SCHMID (K.), BURKE (J.F.), DEBRAY-SACHS (M.) and TOKITA (K.)
Sialic acid deficient 1 acid glycoprotein produced in certain pathological states.
Nature 1964, 204, 75.

63 - LATNER (A.L.) and ZAKI (A.H.)
Clinical uses of starch gel electrophoresis with special reference to leukemia.
Clin. Chim. Acta 1960, 5, 22.

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-